

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina – 2014/2015

TERAPÊUTICA ANTITROMBÓTICA NOS DOENTES COM FIBRILHAÇÃO AURICULAR – SITUAÇÃO ATUAL

Autor: Francisca Araújo Alves

Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal, contacto: francisca.alves37@gmail.com

Orientador: Prof. Dr. Severo Torres

Chefe de Serviço de Cardiologia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto

Diretor de Serviço de Cardiologia do CHP

Professor Associado Convidado de Cardiologia do Mestrado Integrado em Medicina, no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar/ Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

Afiliação

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal

Porto, Junho de 2015

AGRADECIMENTOS	3
RESUMO	4
ABSTRACT	5
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	6
INTRODUÇÃO	7
NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS	11
<u>INIBIDORES DIRETOS DA TROMBINA</u>	11
<u>INIBIDORES DO FACTOR Xa</u>	11
CONSIDERAÇÕES PRÁTICAS SOBRE O USO DOS NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS NOS DOENTES COM FA NÃO-VALVULAR	14
<u>CONSIDERAÇÕES GLOBAIS: CONTRA-INDICAÇÕES, LIMITAÇÕES EM SUBPOPULAÇÕES CONCRETAS, DOSAGENS E ESCOLHA DO AGENTE</u>	14
<u>MEDIÇÃO DA EFICÁCIA DOS NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS</u>	16
<u>INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS E CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS</u>	17
<u>SWITCHING – COMO PROCEDER À TRANSIÇÃO ENTRE TERAPÊUTICAS ANTICOAGULANTES</u>	19
<u>ASSEGURAR A ADESAO TERAPÊUTICA</u>	20
<u>DOENTES COM DOENÇA RENAL CRÓNICA</u>	20
<u>ABORDAGEM DAS COMPLICAÇÕES HEMORRÁGICAS</u>	21
<u>INTERRUPÇÃO DA TERAPÊUTICA ANTES DE PROCEDIMENTOS INVASIVOS/ CIRÚRGICOS</u>	22
<u>CASO ESPECÍFICO DA ABLAÇÃO POR CATETER</u>	24
<u>DOENTES COM FA E DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA</u>	24
<u>CARDIOVERSÃO</u>	25
<u>DOENTES COM ALTO RISCO DE AVC OU AVC/AIT PRÉVIO</u>	26
<u>DOENTES QUE SE APRESENTAM COM HEMORRAGIA INTRACRANIANA OU AVC ISQUÉMICO</u>	26
CONCLUSÃO	28
BIBLIOGRAFIA	29
TABELAS	41

AGRADECIMENTOS

À minha família, pelo presença e apoio incondicionais.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Severo Torres, pela sua disponibilidade e sábios conselhos.

RESUMO

A Fibrilhação Auricular é a arritmia crônica mais comum e a sua prevalência está a aumentar a nível mundial. Está associada a um risco aumentado de tromboembolismo e de Acidente Vascular Cerebral, com morbilidade e mortalidade significativas. A anticoagulação oral com antivitamínicos K é eficaz na prevenção do acidente vascular cerebral em doentes com fibrilhação auricular, contudo apresenta muitas limitações, sendo largamente sub-utilizada. Os anticoagulantes orais mais recentes - inibidores da trombina ou do fator Xa - são de mais fácil utilização, dispensando monitorização laboratorial. Nos ensaios clínicos de fase III, mostraram ser pelo menos tão eficazes quanto a varfarina na prevenção dos eventos tromboembólicos, mas mais seguros, com redução consistente do risco de hemorragia intracraniana. A experiência ainda reduzida com estes agentes, o seu preço elevado, a inexistência de antídoto, são, entre outras razões, limitações que têm sido evocadas para a sua utilização mais ampla na prática clínica, justificando-se uma análise das suas características e da sua aplicabilidade no mundo real.

Palavras-chave: Fibrilhação auricular; Acidente Vascular Cerebral; Anticoagulantes orais; Antagonistas da vitamina K; Inibidores diretos da trombina; Inibidores do Fator Xa.

ABSTRACT

Atrial fibrillation is the most common chronic arrhythmia and its prevalence is increasing worldwide. It is associated with increased risk of thromboembolism and stroke, with significant morbidity and mortality. The oral anticoagulation with vitamin K antagonists is effective in the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation, however, it has many limitations and is largely underutilized. The novel oral anticoagulants - direct thrombin inhibitors or factor Xa inhibitors - are easier to manage, and don't require laboratorial monitoring. In phase III clinical trials, they have shown to be at least as effective as warfarine in the prevention of thromboembolic events, but safer, with consistent reduction of risk of intracranial hemorrhage. The still limited experience with these agents, their high price, and the lack of antidote are some of the limitations that have been mentioned for their wider use in clinical practice, justifying an analysis of their characteristics and their applicability in the real world.

Keywords: Atrial fibrillation; Stroke; Oral anticoagulation; Vitamin K antagonists; Warfarine; Direct inhibitors of thrombin; Factor Xa inhibitors.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACO – Anticoagulação Oral

AIT – Acidente Isquêmico Transitório

AINEs – Anti-inflamatórios não esteróides

AVC – Acidente Vascular Cerebral

AVK – Antagonista da Vitamina K

CCP – Concentrado de Complexo Protrombínico

CCPa – Concentrado de Complexo Protrombínico ativado

CHADS₂ – Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke₂

CHA₂DS₂-VASc – Congestive heart failure, Hypertension, Age₂, Diabetes, Stroke₂, Vascular disease

ClCr – Clearance da Creatinina

DRC – Doença Renal Crônica

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

ECG – Eletrocardiograma.

ESC – European Society of Cardiology

ETE – Ecocardiograma Transesofágico

FA – Fibrilhação Auricular

HAS-BLED – Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding, Labile INRs, Elderly, Drugs/Alcohol

HTA – Hipertensão Arterial

HGI – Hemorragia Gastrointestinal

IC – Insuficiência Cardíaca

IDT – Inibidores Diretos da Trombina

IFXa - Inibidores Fator Xa

INR – International Normalized Ratio

NOAC – Novel Oral Anticoagulant

rFVIIa – Fator VII ativado recombinante

SCA – Síndrome Coronário Agudo

TCE – Tempo de Coagulação de Ecarina

TT – Tempo de coagulação da Trombina

TTPa – Tempo de Tromboplastina Parcial ativado

INTRODUÇÃO

A Fibrilhação Auricular (FA) constitui a arritmia crónica mais comum,^{1,2} caracterizando-se por ativação auricular desorganizada, rápida e irregular, associada a disfunção crónica da sua contractilidade.

Apresenta uma prevalência de 1,5 a 2% na população geral, contudo o seu valor aumenta significativamente com a idade, atingindo 17,8% dos indivíduos com idade igual ou superior a 85 anos³. Em Portugal, o estudo FAMA estimou que a prevalência da FA na população portuguesa com idade igual ou superior a 40 anos é de 2,5%⁴. Por sua vez, dados do estudo Framingham mostram que uma em cada quatro pessoas vivas aos 40 anos desenvolverá FA ao longo do resto da sua vida⁵. Desta forma, o envelhecimento da população, o aumento da prevalência de doenças cardíacas crónicas e a maior utilização da monitorização eletrocardiográfica fazem antever um crescimento da incidência e da prevalência da FA.

Por cursar com perda da contractilidade auricular e promover a estase sanguínea, a FA favorece a formação trombótica, particularmente ao nível do apêndice auricular esquerdo, aumentando o risco de tromboembolismo.

Assim sendo, a importância clínica primária da FA e respetivo prognóstico prendem-se com o seu papel como fator de risco *major* e independente para Acidente Vascular Cerebral (AVC) e embolizações sistémicas. O risco de AVC secundário à FA paroxística ou permanente é semelhante e, numa perspetiva de trombopprofilaxia, deve ser tratado da mesma forma⁶. A FA está associada a um aumento de 4 a 5 vezes do risco de AVC, em todas as faixas etárias⁷⁻⁹, sendo responsável por 15% do total de casos, e de 25%, em pessoas com mais de 80 anos¹⁰. Acresce ainda que os AVCs causados pela FA apresentam maior gravidade e pior prognóstico, com maior taxa de mortalidade associada e com défices funcionais tendencialmente mais severos¹¹. Está igualmente associada a elevados custos, assim como risco aumentado de morte¹², sendo um fator de risco independente para enfarte do miocárdio¹³, declínio cognitivo¹⁴ e insuficiência cardíaca¹⁵.

Na avaliação clínica do doente com FA, a estratificação do risco tromboembólico é assim um componente crítico, sendo igualmente um indicador da qualidade dos cuidados de saúde prestados aos doentes¹⁶. Existem várias ferramentas para estratificação do risco de tromboembolismo arterial em doentes com FA não valvular, as quais se baseiam na presença de fatores de risco para AVC, com destaque para o score de CHADS₂ (C= *congestive heart failure*; H= *history of hypertension*; A= *age* ≥ 75; D= *diabetes*; S= *stroke or transient ischemic attack*).

Pela sua simplicidade, a ferramenta CHADS₂ tem sido mais utilizada na prática clínica, contudo, apresenta algumas limitações, nomeadamente o fato de não incluir muitos fatores de risco comuns para AVC¹⁷⁻¹⁹. Neste sentido, surgiu outro sistema de pontuação, conhecido pelo acrónimo CHA₂DS₂-VASc, que estratifica os doentes em três grupos etários e inclui os fatores do género e da doença vascular. Este esquema estima o risco de AVC com maior precisão que o CHADS₂²⁰, permitindo identificar doentes de verdadeiro baixo risco, que não beneficiam da anticoagulação, pelo que a *European Society of Cardiology* (ESC) recomenda que o CHA₂DS₂-VASc seja adoptado como método de estratificação do risco tromboembólico em doentes com FA não valvular¹ (FA na ausência de prótese valvular mecânica ou estenose mitral hemodinamicamente significativa).

A fim de reduzir o risco de AVC e tromboembolismo, em todos os doentes com score CHA₂DS₂-VASc maior ou igual a 2, recomenda-se a utilização de terapêutica anticoagulante oral (ACO), com antivitamínicos K (AVK), para um *International Normalized Ratio* (INR) de 2.0-3.0, ou com um dos novos anticoagulantes orais (NOACs). Na presença de apenas um factor de risco (score = 1), pode optar-se por antiagregação ou anticoagulação oral, sendo esta última preferível.^{1,21} Na ausência de fatores de risco (score = 0), não há indicação para terapêutica antitrombótica, já que estes doentes apresentam taxas de eventos absolutas muito baixas²².

Uma vez que a decisão de iniciar terapêutica anticoagulante é baseada no equilíbrio entre fatores de risco tromboembólicos e hemorrágicos, vários modelos foram desenvolvidos a fim de quantificar o risco de hemorragia nos doentes sob ACO. O sistema de pontuação HAS-BLED (H= *Hypertension*; A= *Abnormal renal/liver function*; S= *Stroke*; B= *Bleeding history or predisposition*; L= *Labile INR*; E= *Elderly* (>65); D= *Drugs/alcohol concomitantly*) foi desenvolvido no sentido de aferir o risco hemorrágico no período de um ano²³. Este esquema de estratificação de risco é simples de aplicar e parece correlacionar-se bem com os eventos hemorrágicos reais²³. A utilização do HAS-BLED como instrumento para avaliação formal do risco hemorrágico em todos os doentes com FA²² é atualmente recomendada pela ESC, tendo este método a vantagem adicional de promover a identificação de fatores de risco potencialmente corrigíveis. Precauções adicionais e revisão regular são apropriados em doentes com score HAS-BLED ≥ 3. Realça-se, contudo, que o score HAS-BLED *per se* não deve ser usado para excluir doentes da ACO²².

A ACO com os AVK surgiu há mais de 60 anos,²⁴ e, até recentemente, constituía a única opção terapêutica disponível. O agente mais frequentemente usado nesta classe de fármacos é a varfarina, que exerce a sua ação anticoagulante ao evitar a γ -carboxilação dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K – II, VII, IX e X²⁵.

A varfarina reduz o risco de AVC em cerca 64% e a taxa de mortalidade global em 26%²⁶. É mais eficaz que os agentes anti-plaquetários, que reduzem os eventos tromboembólicos em apenas 22%, e que o ácido acetilsalicílico (AAS) isolado, o qual se associa a uma redução de apenas 19%²⁶. O AAS continua a ser amplamente prescrito para a prevenção primária de AVC na FA, apesar de apresentar uma baixa eficácia na prevenção de eventos embólicos, além de se associar a complicações hemorrágicas *major*,^{27–29} risco não significativamente diferente dos ACO, especialmente nos idosos^{30–32}. Por conseguinte, a utilização de agentes anti-plaquetários (AAS em combinação com clopidogrel ou AAS em monoterapia) deve ser confinada a doentes que apresentam contra-indicações para ACO ou que recusam a mesma, desde que o seu risco hemorrágico não seja elevado²².

Apesar da sua eficácia na prevenção de eventos tromboembólicos, os AVK apresentam numerosas limitações, para além de se associarem a um importante risco de complicações hemorrágicas. A este nível, destacam-se início de ação lento, janela terapêutica estreita e múltiplas interações farmacológicas e alimentares, para além de um metabolismo afetado por polimorfismos genéticos. Estima-se que nos doentes anticoagulados com AVK, cerca de 2% por ano experimentem eventos hemorrágicos *major*³⁰, sendo este risco particularmente importante em doentes com FA após síndrome coronário agudo (SCA). Mesmo com o INR na faixa terapêutica, o risco de hemorragia intracraniana persiste, e pode aumentar com a idade avançada e com a hipertensão arterial³³.

Devido à sua relação dose-reposta imprevisível, os AVK requerem monitorização laboratorial cuidadosa, no sentido de assegurar que o efeito anticoagulante terapêutico é alcançado, minimizando o risco de complicações hemorrágicas^{34,35}. Mesmo com monitorização apertada, muitos doentes apresentam um mau controlo, verificando-se níveis de INR terapêuticos em apenas 60% dos doseamentos³⁶, o que reduz o efeito benéfico dos AVK, influenciando a mortalidade e condicionando o risco de AVC, embolismo sistémico e hemorragia grave^{36–38}.

Dados de registos mostram que apenas 50 a 60% dos doentes com FA elegíveis para ACO estão medicados com um antivitamínico K e que, depois de ser corretamente iniciada, a ACO é muitas vezes descontinuada^{39–41}.

As numerosas limitações inerentes ao tratamento com a varfarina conduziram à procura de novas armas terapêuticas antitrombóticas, que fossem seguras, eficientes e dirigidas especificamente a componentes alvo da cascata da coagulação.

Recentemente, foram desenvolvidos vários anticoagulantes orais, encontrando-se actualmente já disponíveis no mercado, os inibidores diretos da trombina (etexilato de dabigatrano) e os inibidores do fator Xa ativado (rivaroxabano e apixabano)⁴². Estes agentes têm baixo potencial para interações medicamentosas e alimentares, assim como um efeito anticoagulante previsível, dispensando a necessidade de monitorização. A curta semi-vida destes fármacos ajuda a prevenir a sobredosagem e os eventos hemorrágicos, mas requiere estreita adesão terapêutica de modo a assegurar anticoagulação adequada. Além disso, não existe ainda um antídoto específico, pelo que a reversão de um eventual processo hemorrágico *major* constitui motivo de preocupação. Outra limitação prende-se com a inexistência de testes específicos disponíveis, para monitorizar o nível de anticoagulação de cada doente.

Existem, assim, duas decisões a ser ponderadas em relação à ACO na FA. A primeira prende-se com a indicação para iniciar ACO, e a segunda diz respeito a qual ACO utilizar. À medida que as armas terapêuticas para a abordagem da prevenção do AVC isquémico na FA vão aumentando, esta decisão clínica vai se tornando mais complexa, sendo necessário definir uma estratégia individualizada, focada no doente, para a seleção da terapêutica mais adequada a instituir.

Este trabalho, realizado no âmbito da unidade curricular de “Dissertação/Projecto/Relatório de Estágio”, consiste numa dissertação sobre a terapêutica antitrombótica nos doentes com fibrilhação auricular. Tem como principal objectivo analisar as características e particularidades dos novos anticoagulantes orais disponíveis no mercado, dabigatrano, rivaroxabano e apixabano, discutindo de que forma as mesmas condicionam a aplicação de cada um dos fármacos a grupos específicos de doentes, nomeadamente tendo em consideração as suas comorbilidades. Esta dissertação, de tipo artigo de revisão bibliográfica, terá como base a pesquisa de artigos científicos com importância nesta temática, publicados em revistas científicas de referência, e as recomendações das sociedades científicas.

NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS

Inibidores Diretos da Trombina

O etexilato de dabigatrano é um inibidor direto da trombina, a via final da cascata de coagulação, que cataliza a conversão de fibrinogénio a fibrina e leva à formação de trombo. É um pró-fármaco, rapidamente absorvido por via oral, e convertido à sua forma ativa por uma esterase sérica em dabigatrano⁴³.

A eficácia do dabigatrano foi investigada no ensaio clínico de fase III RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*), que comparou a sua eficácia com a varfarina, na prevenção do AVC e embolismo sistémico nos doentes com FA⁴⁴. Foi demonstrado que o dabigatrano na dose de 150 mg duas vezes/dia foi superior à varfarina em relação à prevenção de eventos tromboembólicos, observando-se uma redução adicional de 35% desses eventos, com taxas de hemorragia *major* equiparáveis entre os dois agentes. Por sua vez, o dabigatrano da dose de 110 mg duas vezes/dia foi não inferior à varfarina, apresentando risco hemorrágico significativamente menor (20%). As taxas de AVC hemorrágico e hemorragia intracraniana foram significativamente mais baixas com ambas as doses. Verificou-se, contudo, que o dabigatrano na dose de 150 mg foi associado a um aumento estatisticamente significativo do risco de hemorragia gastrointestinal *major*. Registou-se ainda uma forte interação entre o risco de hemorragia e a idade, tendo os doentes com mais de 75 anos apresentado taxas de hemorragia extracraniana *major* similares com a varfarina e o dabigatrano na dose de 110 mg, com tendência para maior hemorragia com 150 mg de dabigatrano. Na análise original do RE-LY, o dabigatrano associou-se a uma taxa significativamente maior de enfarte agudo do miocárdio (EAM)⁴⁴, contudo, numa re-análise que incluiu casos de EAM silenciosos, a diferença não foi estatisticamente significativa⁴⁵. O único efeito colateral significativo relatado do dabigatrano foi a dispepsia, que conduziu a uma maior descontinuação deste agente, em relação à varfarina⁴⁶.

Inibidores do factor Xa

O rivaroxabano é um inibidor oral direto do fator Xa. Desempenha um papel crítico na cascata de coagulação, situando-se no ponto de convergência das vias intrínseca e extrínseca, conduzindo à geração de trombina.

O rivaroxabano foi comparado com a varfarina em dose ajustada (INR 2.0-3.0), na redução do AVC, no ensaio de fase III ROCKET-AF (*Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*)⁴⁷. Este fármaco mostrou ser eficaz na prevenção do AVC e tromboembolismo sistêmico, de forma não inferior à varfarina, e o seu uso associou-se a uma redução significativa do AVC hemorrágico e da hemorragia intracraniana. Do mesmo modo, as taxas de hemorragia de órgão crítico e de hemorragia fatal foram inferiores no grupo do rivaroxabano, todavia, as taxas de queda de hemoglobina superiores a 2 g/dl, necessidade transfusional e hemorragia gastrointestinal foram superiores neste grupo. A descontinuação prematura do tratamento foi mais comum com o rivaroxabano (23.9%) do que com a varfarina (22.4%).

O apixabano é um inibidor oral do fator Xa, partilhando o mecanismo de ação com o rivaroxabano. Inibe diretamente a atividade do fator Xa livre, associado ao trombo, e contido no complexo protrombinase⁴⁸.

O ensaio clínico AVERROES (*Apixaban versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment*)³¹ comparou a eficácia do apixabano com o AAS (81-324 mg/dia). No entanto, este ensaio foi interrompido prematuramente, uma vez que o apixabano foi 55% superior ao AAS na prevenção tromboembólica. As incidências de hemorragias *major* e intracraniana foram semelhantes nos dois grupos.

No estudo de fase III ARISTOTLE,⁴⁹ (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*) o apixabano foi comparado com a varfarina e, mais uma vez, o parâmetro primário de eficácia foi a ocorrência de AVC ou eventos embólicos sistêmicos. Comparativamente à varfarina, o apixabano mostrou ser superior, reduzindo em 21% o risco destes eventos, com uma redução de 31% na ocorrência de hemorragia *major* e uma diminuição significativa da mortalidade global em 11%. As taxas de AVC hemorrágico e hemorragia intracraniana foram significativamente mais baixas com o apixabano. No que diz

respeito à hemorragia gastrointestinal, a incidência foi igual nos dois grupos. O apixabano foi melhor tolerado do que a varfarina, com taxas de descontinuação inferiores (25,3% vs 27,5%).

Um outro inibidor do fator Xa, o endoxabano⁵⁰, completou os ensaios de fase III, tendo se constatado que o mesmo é não inferior à varfarina, para a prevenção do AVC e embolismo sistêmico, para além de se associar a taxas inferiores de hemorragia e morte por causas cardiovasculares. Atualmente, a sua utilização encontra-se licenciada no Japão como tromboprolático após cirurgia ortopédica do membro inferior, para prevenção do AVC e embolismo sistêmico na FA não valvular, e para tratamento e prevenção de tromboembolismo venoso recorrente. As licenças de utilização na Europa e nos Estados Unidos da América estão em curso.

Os ensaios de fase III confirmam que o dabigatrano, rivaroxabano e apixabano constituem alternativas viáveis às opções terapêuticas hipocoagulantes prévias para a prevenção de AVC e embolismo sistêmico em doentes com FA não-valvular, visto que todos estes agentes apresentam eficácia não inferior aos AVK, aliada a maior segurança, limitando consistentemente o número de hemorragias intracranianas. Apesar de apresentarem vantagens evidentes comparativamente aos AVK, dada a experiência limitada com estes fármacos, existem numerosas questões inerentes à sua utilização na prática clínica que merecem uma reflexão cuidada, a qual é o objetivo desta dissertação.

CONSIDERAÇÕES PRÁTICAS SOBRE O USO DOS NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS NOS DOENTES COM FA NÃO-VALVULAR

Considerações globais: contra-indicações, limitações em subpopulações concretas, dosagens e escolha do agente

Os novos anticoagulantes orais constituem opções de tratamento em doentes com FA não-valvular e, dado que todos os agentes aprovados apresentam eficácia não inferior aos AVKs, aliada a maior segurança, as recomendações mais recentes da ESC indicam estes fármacos como largamente preferíveis à varfarina, quando usados nos contextos clínicos estudados nos ensaios clínicos realizados até ao momento²². Por outro lado, as sociedades americanas atribuem aos novos anticoagulantes e aos AVK um nível semelhante de recomendação⁵¹.

Dependendo do contexto clínico global, podem ser mais apropriados para doentes impossibilitados ou não dispostos a tomar um AVK, ou para aqueles que apresentam valores de INR instáveis durante a terapêutica com AVK^{52,53}. Existem contra-indicações e recomendações de utilização inerentes aos NOACs que, no entanto, devem ser tidas em consideração. Destacam-se a hemorragia patológica ativa e a insuficiência renal grave – clearance da creatinina (ClCr) <15 ml/min - que contra-indicam o uso do dabigatrano, rivaroxabano e apixabano.

O dabigatrano está igualmente contra-indicado em doentes com ClCr <30 ml/min,⁵² e em doentes com enzimas hepáticas elevadas duas vezes acima do limite superior do normal⁵⁴.

Os inibidores do fator Xa não devem ser prescritos a doentes com reações severas de hipersensibilidade ao fármaco, ou doença hepática associada a coagulopatia e risco hemorrágico clinicamente relevante, (incluindo Child-Pugh B ou C), bem como lesão ou condição com risco significativo de hemorragia *major*, ou tratamento concomitante com outro agente anticoagulante (excepto durante regimes de *switching*)⁵⁵⁻⁵⁸.

Para além das contra-indicações supracitadas, os novos anticoagulantes apresentam algumas limitações de aplicabilidade em subpopulações concretas.

No ensaio RE-LY, verificou-se que a idade influenciou significativamente o risco de hemorragia. Consequentemente, recomenda-se a utilização da dose de dabigatrano inferior (110 mg duas vezes/dia) em doentes com idade igual ou superior a 80 anos⁵⁴. No que diz respeito às dosagens do apixabano, a dose recomendada de 5 mg duas vezes/dia deve ser reduzida para 2,5 mg duas vezes/dia, nos doentes com pelo menos dois dos seguintes critérios: idade igual ou superior a 80 anos, com peso menor ou igual a 60 kg, ou com creatinina sérica maior ou igual a

1,5 mg/dl). No caso do rivaroxabano, os fatores idade e peso corporal não produziram impacto significativo nas dosagens^{47,59}, pelo que não é necessário ajuste de doses, com base nestes parâmetros⁶⁰.

Em relação às dosagens dos NOACs, as novas recomendações da ESC acrescentam informação adicional. Relativamente ao dabigatrano, na maioria dos doentes, deve utilizar-se preferencialmente a dose de 150 mg, em detrimento à dose de 110 mg²². Esta última é recomendada em situações particulares, concretamente: em doentes medicados com outros agentes com interações farmacológicas importantes, como é o caso do verapamil, doentes com alto risco hemorrágico (score do HAS-BLED ≥ 3), ou doentes com função renal moderadamente diminuída (ClCr 30-49 ml/min)²². As mesmas recomendações advogam o uso de rivaroxabano em 20 mg uma vez por dia, excepto nos doentes com score HAS-BLED ≥ 3 ou ClCr 30-49 ml/min, nos quais se deve adoptar pela dose de 15mg/dia²².

Tendo em consideração os critérios de exclusão dos ensaios de fase III, a utilização dos novos anticoagulantes não deve ser considerada em subpopulações específicas. Para além dos doentes com FA valvular, foram excluídos do ensaios RE-LY, ROCKET AF e ARISTOTLE indivíduos com história ou fatores de risco significativos para eventos hemorrágicos: doença/ insuficiência hepática, insuficiência renal grave, ablação de FA planeada, e doentes com necessidades de aspirina em altas doses. No RE-LY e no ARISTOTLE, doentes com hipertensão não controlada foram igualmente excluídos^{44,49}. No ROCKET AF, doentes com CHADS₂ < 2 foram excluídos⁴⁷. A falta de experiência e informação relativa à utilização dos novos fármacos nas situações acima discriminadas limita a prescrição nestes grupos concretos de doentes.

Outro aspecto relevante na aplicação prática dos novos anticoagulantes prende-se com escolha do agente. Na ausência de ensaios comparativos, é inapropriado afirmar de forma definitiva qual dos agentes é melhor, dada a heterogeneidade dos diferentes ensaios de fase III⁶¹. Várias comparações indiretas, empregando diversos métodos estatísticos, forneceram resultados inconsistentes. Todavia, não sugeriram diferenças significativas entre a eficácia dos diferentes novos anticoagulantes⁶¹⁻⁶⁴, apesar das taxas de hemorragia *major* parecerem ser menores com o apixabano e com o dabigatrano na dose de 110 mg⁶¹. A principal limitação destas análises comparativas é que nenhum método de ajuste estatístico é capaz de ultrapassar as diferenças inerentes entre estudos, como é o caso da média do score de CHADS₂, a prevalência e distribuição dos seus componentes, e o risco cardiovascular geral. Desta forma, na ausência de

comparações diretas e perante a heterogeneidade dos diferentes ensaios, é difícil propor recomendações sobre que fármaco deve ser usado em que doentes, pelo que as características do doente, a tolerabilidade do fármaco e respetivo custo devem ser considerados⁶⁵. O dabigatrano parece ser custo-efetivo na maioria dos doentes⁶⁶, excepto naqueles com INR muito bem controlado.

Medição da eficácia dos novos anticoagulantes orais

Os novos anticoagulantes orais não requerem monitorização de rotina da coagulação com base em testes de coagulação específicos. Deste modo, as doses e os intervalos entre as tomas não devem ser ajustados com base nas alterações dos parâmetros laboratoriais de coagulação. Uma avaliação quantitativa da exposição ao fármaco pode ser necessária em situações de emergência, nomeadamente em contexto de evento hemorrágico ou trombótico grave, necessidade de intervenção cirúrgica urgente, ou situações clínicas especiais, como é o caso da insuficiência renal, em caso de interação farmacológica importante e na suspeita de *overdose*. Apesar dos valores do INR serem afetados pelos NOACs, a avaliação com o INR não é um método informativo nem válido para monitorizar a anticoagulação com estes agentes^{43,67,68}.

É importante ressaltar que existem testes quantitativos para os IDT e IFXa, respetivamente – tempo de trombina diluída e ensaios cromogénicos anti-Xa^{67,69} – contudo, estes ainda não se encontram rotineiramente disponíveis na maioria dos hospitais. Adicionalmente, não existem dados inerentes aos *cut-offs* destes testes específicos, abaixo dos quais é seguro realizar uma intervenção cirúrgica urgente ou eletiva, pelo que o seu uso neste cenário na prática clínica não é recomendado⁷⁰.

Existem, porém, testes de coagulação não específicos, que podem ser usados para avaliar a presença de efeito anticoagulante - em detrimento da intensidade da anticoagulação^{65,71}. Ao interpretar uma função da coagulação de um doente medicado com um NOAC, é fundamental determinar o intervalo de tempo decorrido entre a administração do fármaco e a colheita da amostra de sangue⁷⁰. O efeito máximo do NOAC sobre o teste de coagulação ocorre aquando da sua concentração plasmática máxima, isto é, cerca de 3h após a ingestão destes agentes. Um teste de coagulação realizado numa amostra de sangue retirada 3 horas após a toma, no pico máximo, apresentará um impacto muito maior nos resultados, comparativamente à sua realização durante a concentração mínima, 12 a 24 h após a ingestão da mesma dose. Dependendo do perfil clínico

do doente, deve proceder-se a uma estimativa da semi-vida de eliminação do fármaco⁷⁰ (especialmente com o dabigatrano, em que esta semi-vida está mais dependente da função renal).

Para o dabigatrano, o tempo de coagulação da ecarina (TCE) e o tempo de coagulação da trombina (TT) são testes úteis, e refletem diretamente a inibição da trombina⁷². O tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) pode ser usado (especialmente num cenário de emergência), apesar da correlação não ser linear, particularmente em concentrações maiores^{72,73}. Uma situação em que o valor do TTPa excede duas vezes o limite superior do normal, 12 a 24h depois da ingestão do agente, pode estar associada a alto risco hemorrágico, implicando precauções extra, especialmente se o doente apresentar fatores de risco hemorrágicos adicionais⁷².

Para o rivaroxabano e apixabano há prolongamento do tempo de protrombina (TP), pelo que este teste pode ser usado para estimar o efeito anti-coagulante⁶⁹. Realça-se, no entanto, que a utilização do TTPa para o dabigatrano e a do TP para os IFXa carecem de sensibilidade, para avaliar quantitativamente os seus efeitos.

Interações farmacológicas e características farmacocinéticas

A maioria dos doentes com FA são idosos, apresentam numerosas comorbilidades, estão frequentemente poli-medicados, o que torna especialmente importante analisar potenciais interações medicamentosas. Apesar das interações farmacológicas serem substancialmente reduzidas comparativamente à varfarina, conhecem-se algumas clinicamente relevantes.

Em relação ao dabigatrano e apixabano, estas interações são consequência de estes fármacos serem substratos da glicoproteína-P (gp-P), uma proteína transportadora de efluxo, após absorção intestinal. A gp-P pode ainda estar envolvida na eliminação renal do dabigatrano, apixabano e rivaroxabano⁷⁴, pelo que a inibição competitiva desta via irá resultar num aumento dos níveis plasmáticos de todos os NOACs. A problemática das interações medicamentosas advém, ainda, do facto dos IFXa - rivaroxabano e apixabano - serem metabolizados pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4), uma enzima hepática chave^{54,57,60,75}. A inibição e indução potente do CYP3A4 podem afetar as concentrações plasmáticas e o efeito do rivaroxabano. A maioria da excreção hepática do apixabano realiza-se na forma de molécula inalterada, com apenas uma pequena minoria do agente a sofrer metabolização, pelo que a interação deste fármaco com o CYP3A4 é menos importante⁷⁶.

Muitos agentes frequentemente administrados em doentes com FA ou outras doenças cardiovasculares têm atividade relevante contra a gp-P e/ ou o CYP3A4.

Concretamente em relação ao dabigatrano, são necessárias precauções quando o mesmo é co-administrado com dronedarona, amiodarona, quinidina, claritromicina ou verapamil (todos potentes inibidores da gp-P)⁵⁴. Sugere-se a utilização de uma dose reduzida de dabigatrano, 75 mg duas vezes ao dia, para doentes com ClCr entre 30 a 50 ml/min que estão medicados com dronedarona. O uso concomitante do dabigatrano com indutores da gp-P é igualmente não recomendado⁵⁴. Será oportuno acrescentar que a biodisponibilidade do dabigatrano é marcadamente inferior à dos outros anticoagulantes, pelo que, pequenas flutuações na sua absorção e metabolismo poderão ter maior impacto nos seus níveis plasmáticos.⁷⁷

Para o rivaroxabano, a co-administração de dronedarona deve ser evitada, devido à existência de dados clínicos limitados^{54,60}. Em doentes com diminuição da função renal, medicados com inibidores da gp-P e fracos/moderados inibidores do CYP3A4 (ex: amiodarona, diltiazem, verapamil, quinidina, ranolazina, dronedarona, felodipina, eritromicina e azitromicina), o rivaroxabano só deve ser administrado se os potenciais benefícios superarem os riscos⁶⁰.

Para o apixabano, estão contraindicados inibidores potentes do CYP3A4 e gp-P, como sendo os antimicóticos azol (cetoconazole, itraconazole, voriconazole e posaconazole) e inibidores da protease do vírus da imunodeficiência humana (ex: ritonavir).

A redução da dose dos NOACs é, assim, defensável em doentes com alto risco hemorrágico e/ou nos quais se possa antecipar maiores níveis plasmáticos do fármaco^{1,31,78}. Salienta-se, contudo, que para muitas potenciais interações com fármacos usados frequentemente na FA ainda não existe informação detalhada⁷⁰.

Uma vez que a ingestão de alimentos tem impacto na absorção e biodisponibilidade do rivaroxabano (aumento de 39%), este deve ser administrado com alimentos. Para os outros NOACs, não existem interações alimentares relevantes. O uso de inibidores da bomba de prótons e antagonistas H₂ não constitui contra-indicação para nenhum dos agentes.

Independentemente das interações farmacocinéticas, é evidente que a associação dos IDT e IFXa com outros anticoagulantes, inibidores plaquetários e anti-inflamatórios não esteroides

(AINEs) aumenta o risco hemorrágico. Por conseguinte, tais associações devem ser analisadas de acordo com o potencial benefício em cada situação clínica específica.

Switching – Como proceder à transição entre terapêuticas anticoagulantes

Nas situações de transição entre um AVK para um novo anticoagulante, ou vice-versa, são necessárias estratégias para assegurar a manutenção de uma anticoagulação adequada, enquanto se minimiza simultaneamente o risco hemorrágico⁶⁰.

Quando se muda da varfarina para um dos NOACs, a varfarina deve ser interrompida e o novo anticoagulante iniciado quando o INR é inferior a 2.0, para o dabigatrano e apixabano, ou inferior ou igual a 3, para o rivaroxabano^{54,56-58}. Para valores de INR superiores a 2.5, o próprio valor absoluto do INR e o tempo de semi-vida do AVK em questão devem ser tidos em conta, para estimar o momento no qual o INR irá provavelmente baixar abaixo do valor do limiar. Nos ensaios de fase III, a exposição prévia a AVKs não influenciou o efeito dos NOACs⁷⁹, pelo que os doentes que iniciam um NOAC sem exposição prévia a AVK ou através de regime de *switching* irão experimentar benefícios similares⁸⁰.

Para trocar entre os novos fármacos, o agente alternativo substituto deve ser iniciado, aquando da toma programada seguinte.^{54,56-58,60}

Contrariamente, para mudar de um novo anticoagulante para um AVK, um período de tempo de tratamento simultâneo é necessário, devido ao início de ação lento dos AVKs, pelo que pode demorar 5 a 10 dias até se obter um INR dentro da janela terapêutica. Para o dabigatrano, a duração do tratamento conjunto é dependente da função renal, pelo que o AVK deve ser iniciado 3 dias, 2 dias, ou 1 dia antes de descontinuar o dabigatrano, em doentes com ClCr ≥ 50 ml/min, entre 30 a 50 ml/min, ou entre 15 a 30 ml/min, respetivamente⁵⁴. Para o rivaroxabano e apixabano, o AVK deve ser co-administrado até que o INR seja maior ou igual a 2.0⁵⁷, momento a partir do qual se pode transitar para AVK em monoterapia. Alternativamente, ambos os IFXa podem ser descontinuados e iniciar AVK aliado a anticoagulação parenteral, no momento da próxima dose prevista para os novos anticoagulantes⁵⁶, até o INR atingir um valor aceitável⁵⁸. Como os novos anticoagulantes podem ter um impacto adicional no INR (especialmente os IFXa), é importante que a medição do INR seja realizada imediatamente antes da toma seguinte do NOAC, durante o período de administração concomitante.⁶⁰

É igualmente importante fazer a medição do INR 24h após o início da terapêutica com AVK isoladamente, e monitorizar este parâmetro apertadamente durante o primeiro mês, até se obterem valores estáveis (isto é, 3 medidas consecutivas com valores entre os 2.0 e os 3.0).

Assegurar a adesão terapêutica

O efeito anticoagulante dos novos fármacos desaparece rapidamente, (aproximadamente 12 a 24h após a última toma), em virtude de apresentarem tempos de semi-vida muito inferiores aos AVKs. Consequentemente, no sentido de assegurar uma proteção tromboembólica adequada, é essencial que haja adesão ao esquema posológico por parte do doente. Além disso, com os NOACs, não dispomos de ferramentas para medir a adesão terapêutica, em contraste com a monitorização do INR, a qual providencia uma medida indireta da adesão ao tratamento dos AVKs.

O médico deve desenvolver estratégias com vista a optimizar a adesão do doente, a qual se estima rondar os 50% para a maioria dos fármacos prescritos na prática clínica⁸¹. No caso dos novos anticoagulantes, não existem dados científicos inerentes à adesão terapêutica, nem de que forma a mesma pode ser optimizada, contudo, todos os métodos disponíveis com esse fim devem ser considerados, nomeadamente: educação do doente e família, possíveis ajudas tecnológicas como caixas de medicação e aplicação de *smartphones*, e eventual escolha de um agente em regime de toma única diária.

É de destacar, no entanto, que os doentes medicados com novos anticoagulantes nos quais se suspeita de baixa adesão, apesar de educação adequada e ferramentas adicionais, a transição a AVK deve ser ponderada.

Doentes com Doença renal crónica

A doença renal crónica (DRC) constitui um fator de risco para eventos tromboembólicos e hemorrágicos em doentes com FA^{82,83}. A DRC é comum entre os doentes com FA, estimando-se que um terço dos indivíduos apresente algum grau de insuficiência renal⁸⁴. Achados recentes sugerem que uma ClCr inferior a 60 ml/ min pode ser um preditor independente para AVC e embolismo sistémico^{85,86}.

Muitos doentes com DRC leve a moderada foram incluídos nos ensaios clínicos dos novos anticoagulantes, com reduções da dose pré-estabelecidas. Não existem atualmente dados relativos aos resultados dos novos ACO em doentes com doença renal crónica avançada (ClCr <30 ml/min), nem em doentes sob diálise ou em vias de a iniciar, pelo que a ESC não recomenda os mesmos nesta subpopulação específica²².

Os novos anticoagulantes parecem ser assim uma alternativa razoável para a anticoagulação dos doentes com FA, com IRC leve a moderada. Nos ensaios clínicos, observou-se uma relação risco/benefício semelhante entre NOACs e AVKs, existindo no entanto indicações que apontam para que o aumento nas taxas de hemorragia por disfunção renal seja significativamente menor com os NOACs^{44,83,87,88}. Não existem estudos comparativos que esclareçam se o risco atribuível à DRC difere entre os diferentes novos ACO, pelo que a escolha deve basear-se nos benefícios clínicos e respetivos riscos de cada agente. A título de exemplo, o dabigatrano é primariamente excretado por via renal (80%), pelo que pode não ser a primeira escolha, especialmente se o doente em questão apresentar uma DRC em estadio igual ou superior a três. Foram estudadas prospectivamente doses reduzidas para o apixabano (2,5 mg duas vezes/dia)³¹ e rivaroxabano (15 mg uma vez/dia)⁸⁷, as quais devem ser consideradas em doentes com ClCr inferior a 50 ml/min.

Dado que todos os fármacos são excretados pelo rim, embora em graus variáveis - 80% para o dabigatrano, 33% para o rivaroxabano e 27% para o apixabano - é necessário um seguimento apertado da função renal, pelo menos anual, para todos os agentes. Em casos de taxas de filtração glomerular menor que 60 ml/min, esta avaliação deve ser feita a cada 6 meses e sempre que surjam intercorrências agudas que afetem a função renal, nomeadamente agudizações da insuficiência cardíaca congestiva e infeções.

Abordagem das complicações hemorrágicas

Atualmente, todos os novos anticoagulantes partilham o facto de não possuírem antídoto específico, e as estratégias para reversão do seu efeito são limitadas.

Os doentes que desenvolvem eventos hemorrágicos aquando da terapêutica devem receber tratamento de suporte, nomeadamente hemóstase cirúrgica e substituição de volume.⁸⁹ Deve ser considerada a reversão de outros antitrombóticos, como a aspirina, através de transfusão de plaquetas. Para todos os novos anticoagulantes, o carvão oral ativado pode ser

administrado logo a seguir (num intervalo de 2 a 4h)^{56,58,60,72,89}, a fim de reduzir a absorção do fármaco.

Dado o tempo de semi-vida curto dos novos ACO, o tempo é o antídoto mais importante⁷⁰. O fármaco deve ser atrasado ou descontinuado, enquanto a localização e a severidade da hemorragia são avaliadas⁵². Após cessação do tratamento, a restauração da hemóstase é expectável em 12-24h, após a última dose, dada a semi-vida plasmática de cerca de 12h, para a maioria dos agentes⁹⁰. Desta forma, é fundamental inquirir acerca do regime posológico do doente em questão, a hora exata da última toma e factores que influenciem as concentrações plasmáticas, nomeadamente interações farmacológicas. Como o dabigatrano se liga pouco às proteínas plasmáticas (35%), pode ser removido através de diálise⁵⁴. A exequibilidade desta medida num contexto de emergência é, no entanto, questionável⁹³.

Estudos mostraram que a reversão da hipocoagulação será possível, pelo menos parcialmente, através da utilização de concentrado de complexo protrombínico (CCP) – que inclui fatores II, VII, IX e X⁹⁴ - e concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPa),⁹⁵ para os IDT e dos IFXa. Embora não existam dados acerca de quando e como instituir estas terapêuticas, a administração do CCP e CCPa em doentes com hemorragia ameaçadora de vida e com necessidade de suporte hemodinâmico imediato pode ser considerada⁷⁰. O papel do fator VIIa neste contexto necessita de avaliação adicional⁹¹.

Encontram-se em desenvolvimento antídotos específicos para os novos anticoagulantes orais^{96,97}, contudo ainda não se encontram disponíveis para utilização. A eficácia do anticorpo contra o dabigatrano para reverter a coagulação está a ser avaliada no ensaio clínico REVERSE-AD⁹⁶.

Ainda a respeito das complicações hemorrágicas, importa referir que a hemorragia gastrointestinal (HGI) foi mais comum com o dabigatrano e rivaroxabano, em relação aos AVKs, pelo que deve ser considerada a proteção com um inibidor da bomba de prótons nos doentes com HGI prévia, apesar da inexistência de estudos prospetivos que validem esta estratégia⁹⁸.

Interrupção da terapêutica antes de procedimentos invasivos/ cirúrgicos

Cerca de 25% dos doentes com necessidade de anticoagulação requerem cessação temporária da terapêutica, no contexto da realização de procedimentos invasivos ou cirúrgicos⁹⁹.

Os novos anticoagulantes devem ser interrompidos e re-iniciados prontamente assim que a hemóstase cirúrgica tenha sido restaurada^{54,60}. Os tempos de suspensão e reintrodução dos fármacos devem ter em consideração as características do doente e da cirurgia em questão. A terapêutica de “ponte” não é necessária no caso dos NOACs, uma vez que a previsibilidade da diminuição do efeito anticoagulante permite cessação e reiniciação a curto prazo, antes e depois da cirurgia⁹⁹.

Para procedimentos eletivos com risco hemorrágico *minor*, recomenda-se a descontinuação dos novos anticoagulantes 24h antes dos procedimentos, em doentes com função renal normal. Em casos de intervenções com risco hemorrágico *major*, está preconizada a interrupção do tratamento 48h antes.

Em relação ao dabigatrano, recomenda-se a sua descontinuação 24h antes se a ClCr for igual ou superior a 80 ml/min, 1 a 2 dias se a ClCr estiver entre 50 a 80 ml/min, e 2 a 3 dias se a ClCr se situar entre 30 a 50 ml/min. Um ou 2 dias adicionais de pausa são recomendados se existe alto risco hemorrágico ou se é necessário cirurgia *major*⁵⁴.

Para doentes com ClCr de 15 a 30 ml/min, medicados com rivaroxabano, recomenda-se que o período de pausa deve ser igual ou superior a 36 ou 48h antes, para procedimentos com baixo e alto risco hemorrágico, respetivamente⁷⁰.

Nalgumas intervenções sem risco hemorrágico importante, exemplos - extrações dentárias ou cirurgia de cataratas - não existem razões que sugiram a necessidade de interrupção da terapêutica. Consequentemente, estes procedimentos podem ser realizados durante a concentração plasmática mínima dos fármacos (i.e. 12 a 24h após a última toma, ou suspendendo uma das doses dos regimes de toma diária dupla)⁷⁰.

Apesar dos testes TTPa e TP permitirem uma avaliação semi-quantitativa do dabigatrano e dos inibidores do factor Xa, respetivamente, não se encontram validadas estratégias que incluem a normalização laboratorial destes parâmetros antes de procedimentos invasivos.

Para procedimentos com hemóstase completa e imediata, o novo anticoagulante pode ser iniciado 6 a 8h depois. Para muitas intervenções cirúrgicas, contudo, pode ser necessário iniciar 48-72h depois, quando o risco hemorrágico for superior ao de eventos cardio-embólicos⁷⁰.

Caso específico da ablação por cateter

A ablação por radiofrequência é um procedimento comum, não estando bem estabelecida qual a anticoagulação ótima a implementar peri-procedimento. A manutenção dos AVK durante este procedimento com um INR terapêutico ou baixo é segura e eficaz, comparativamente à sua descontinuação e à terapêutica de ponte com anticoagulantes parentéricos. Os NOACs têm um início e cessação de ação rápidos, pelo que constituem opções possíveis. Devido a falta de antídoto, os eletrofisiologistas mostram alguma relutância em continuar estes agentes durante o procedimento. O tamponamento cardíaco, uma complicação rara, mas grave desta técnica invasiva, pode ser mais difícil de controlar em doentes medicados com os novos anticoagulantes. Mais ensaios estão a ser realizados para definir o papel do dabigatrano e do rivaroxabano nestes contextos.

Doentes com FA e doença arterial coronária

A associação de FA com doença arterial coronária é um cenário clínico comum, constituindo uma situação complexa, associada a taxas de mortalidade significativamente mais elevadas, devido à necessidade de lidar com a terapêutica anticoagulante e anti-plaquetária simultânea, situação associada a risco hemorrágico substancialmente aumentado¹⁰⁰.

Infelizmente, existem dados limitados para orientar a combinação de tratamento antitrombótico em doentes com FA e doença coronária. O tipo e nível de anticoagulação, assim como a necessidade de antiagregação e sua duração, têm de ser altamente individualizados, baseados nos riscos aterotrombóticos, cardioembólicos e hemorrágicos⁶⁵. É altamente recomendado que se avalie estes parâmetros usando ferramentas validadas como o CHA₂DS₂-VASc e HAS-BLED^{1,22}. Advoga-se no entanto que a antiagregação dupla deve ter a menor duração possível¹⁰¹, e, neste período, pode ser indicado utilizar uma dose reduzida de um novo anticoagulante.

Em todos os ensaios de fase III, o tratamento concomitante com aspirina foi associado a maior incidência de hemorragia, nos dois grupos de tratamento. No entanto, a incidência de hemorragia *major* quando um novo anticoagulante foi administrado conjuntamente com a aspirina foi consistentemente menor, em relação à associação com a varfarina^{31,44,47,88}. Estes dados sugerem que os novos fármacos podem oferecer vantagens em termos de segurança

comparativamente à varfarina, quando usados em conjunto com terapêutica anti-plaquetária, mas estes factos têm de ser confirmado em estudos futuros.

Assim, há actualmente pouca evidência que suporte o uso dos NOACs como alternativa à varfarina, em doentes com FA e doença arterial coronária, sobre tratamento anti-plaquetário, particularmente no período precoce após SCA ou angioplastia coronária. Neste contexto, a *Heart Rhythm Society* recomenda um período de terapêutica tripla (ACO, ácido acetilsalicílico e clopidogrel), seguido por ACO mais anti-plaquetário em monoterapia, preferencialmente clopidogrel, e finalmente, quando o doente estiver estável, ACO isolada. A duração da terapêutica anti-plaquetária é variável dependendo do tipo de *stent* coronário, do grau de risco trombótico e hemorrágico. Alguns autores advogam que nos doentes com FA que necessitem de anticoagulação e terapêutica anti-plaquetária dupla, os AVK devem ser preferidos, devido à maior experiência com estes fármacos⁵².

Cardioversão

A cardioversão em doentes com FA sintomática pode melhorar a hemodinâmica cardiovascular, o estado funcional e a qualidade de vida¹. Contudo, está associada a um aumento do risco transitório de eventos tromboembólicos, o qual é reduzido com anticoagulação^{1,102}.

Tipicamente, doentes com FA com mais de 48h de duração ou de duração desconhecida, submetidos a cardioversão, devem receber anticoagulação três semanas antes, ou deve ser realizado um ecocardiograma transesofágico (ETE), para descartar a presença de trombos na aurícula esquerda²². Do mesmo modo, após a cardioversão, a anticoagulação é mandatória durante quatro semanas.

Não existem dados prospetivos sobre a segurança da cardioversão aliada a tratamento com os novos anticoagulantes. Dados observacionais dos ensaios de fase III não mostraram diferenças no número de embolismos sistémicos, e a taxa de AVC foi comparável com outras formas de anticoagulação, com ou sem orientação por ETE^{103,104}.

Visto que não existem testes da coagulação disponíveis para os NOACs, com vista a informar objetivamente acerca da anticoagulação efetiva nas três semanas anteriores, e tendo em conta que a adesão do doente pode ser variável, é mandatório perguntar explicitamente sobre o cumprimento terapêutico nas últimas semanas. Em caso de dúvida sobre a adesão terapêutica, um ETE deve ser considerado⁷⁰.

Doentes com alto risco de AVC ou AVC/AIT prévio

Atualmente, existe pouca evidência que os novos anticoagulantes orais sejam superiores à varfarina, na prevenção secundária do AVC na FA. Uma meta-análise dos ensaios de fase III demonstrou que todos os agentes são não inferiores à varfarina neste aspeto. O apixabano foi associado a menor risco de AVC ou embolismo sistémico em doentes com AVC ou AIT prévio, apesar deste achado não ser estatisticamente significativo.

O dabigatrano em altas doses e o apixabano mostraram ser superiores à varfarina, na prevenção primária do AVC e tromboembolismo sistémico. Análises a subgrupos específicos dos ensaios RE-LY e ARISTOTLE demonstraram que os doentes com maior risco tromboembólico ($\text{CHADS}_2 \geq 3$) alcançaram a maior redução do risco relativo de AVC, com os novos anticoagulantes, apesar do dabigatrano em altas doses se associar a um risco significativo de HGI, que deve ser tido em consideração. Estes dados sugerem assim um potencial uso do apixabano nos doentes com elevado risco tromboembólico e hemorrágico³¹.

Doentes que se apresentam com hemorragia intracraniana ou AVC isquémico

As recomendações para o tratamento da hemorragia intracraniana em contexto de ACO são limitadas aos AVK. Não existem ainda dados inerentes aos novos anticoagulantes. Na ausência da antídoto específico, a estratégia passa pela descontinuação do agente e tratamento de suporte. A eficácia e segurança do uso de CCP, CCPa e fator VII ativado na abordagem da hemorragia intracraniana têm de ser investigadas em estudos clínicos¹⁰⁵. A sua abordagem não difere da proposta para os doentes com hemorragia intracraniana espontânea tratados com AVK. Nestes casos, dado que a reversão da hipocoagulação com a vitamina K poder ser demasiado lenta para travar a progressão hemorrágica cerebral, recomenda-se a utilização de CCP e plasma fresco congelado. Realça-se ainda que, no ensaio RE-LY, doentes com hemorragia intracraniana sob tratamento com varfarina, a maioria dos quais foram tratados com vitamina K, tiveram o mesmo mau prognóstico que os doentes tratados com dabigatrano¹⁰⁶.

No que diz respeito à abordagem aguda dos AVC isquémicos, a terapêutica trombolítica com ativador do plasminogénio tecidular (rtPa) não é recomendada a doentes sob ACO. Como o

tempo de semi-vida dos novos anticoagulantes orais varia entre 8 a 17h, a trombólise não pode ser efetuada num período de 48h após a última administração. Esta recomendação é arbitrária e carece de confirmação. Em caso de incerteza sobre a última toma, um prolongamento do TTPa (para o dabigatrano) ou do TP (para os inibidores do FXa) indica que o doente está anticoagulado, pelo que a trombólise não deve ser realizada. Até testes confiáveis e sensíveis estarem disponíveis para os novos anticoagulantes, o uso de agentes trombolíticos em situações de incerteza é desencorajado⁷⁰. Nestas situações que contra-indicam a trombólise, a recanalização mecânica de vasos ocluídos deve ser considerada como opção alternativa.

CONCLUSÃO

A ACO é altamente eficaz na prevenção do tromboembolismo na FA, contudo, uma proporção substancial dos doentes com critérios para ACO é tratada de forma inadequada ou não efetua qualquer terapêutica. A falha na prescrição de ACO está a contribuir indubitavelmente para a epidemia de AVCs. Os anticoagulantes orais mais recentes providenciam novas abordagens terapêuticas, visto que são pelo menos tão eficazes como a varfarina na prevenção do tromboembolismo, com um perfil de segurança mais favorável, especialmente no que diz respeito à hemorragia intracraniana.

De modo a que os doentes possam retirar um benefício máximo da terapêutica com os novos anticoagulantes orais, torna-se fundamental compreender e clarificar as diferenças entre os mesmos e os AVKs, bem como as implicações para a prática clínica diária que daí advém. A utilização com segurança destes fármacos implica a discussão de questões práticas, nomeadamente relacionadas com a necessidade de redução da dose, critérios de suspensão peri-procedimentos invasivos e a abordagem das complicações hemorrágicas. Muitos aspetos práticos acerca do uso dos NOACs no contexto dos SCA ou de intervenção coronária percutânea estão ainda por delinear. É igualmente importante saber quando não utilizar estes agentes, nomeadamente na insuficiência renal grave e na FA valvular. Apesar de serem custo efetivos, o elevado custo é uma barreira à sua utilização, especialmente em contextos com constrangimentos orçamentais. Na ausência de monitorização laboratorial frequente, outras formas de medir e encorajar a adesão são necessárias.

A experiência clínica com estes agentes é ainda limitada, especialmente fora do contexto dos ensaios clínicos de fase III, sendo fundamental o desenvolvimento de investigação adicional, que venha a possibilitar a sua utilização de forma mais alargada, mais eficaz e segura.

BIBLIOGRAFIA

1. Camm a J, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-2429.
2. J.J. Y, D.E. S, P.a. H, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e531S - e575S.
3. Heeringa J, van der Kuip D a M, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27(8):949-953.
5. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042-1046.
6. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31(8):967-975.
7. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994;154(13):1449-1457.
8. Go A, Hylek E, Phillips K. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. *JAMA J* 2001;285(18):9;285(18):2370-2375.
9. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):546S - 592S. doi:10.1378/chest.08-0678.
10. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1987;147(9):1561-1564.
11. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27(10):1760-1764.

12. Benjamin EJ, Wolf PA, Agostino RBD, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Clinical Investigation and Reports Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death The Framingham Heart Study. 1998;946-953.
13. Chao T-F, Huang Y-C, Liu C-J, et al. Acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation with a CHA2DS2-VASc score of 0 or 1: a nationwide cohort study. *Heart Rhythm*. 2014;11(11):1941-1947.
14. Kilander L, Andren B, Nyman H, Lind L, Boberg M, Lithell H. Atrial fibrillation is an independent determinant of low cognitive function: a cross-sectional study in elderly men. *Stroke*. 1998;29(9):1816-1820.
15. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ V. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 2002;113(5):359-364.
16. Estes N a M, Halperin JL, Calkins H, et al. ACC/AHA/Physician Consortium 2008 clinical performance measures for adults with nonvalvular atrial fibrillation or atrial flutter: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures and the Physici. *Circulation*. 2008;117(8):1101-1120.
17. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285(22):2864-2870.
18. Karthikeyan G, Eikelboom JW. The CHADS2 score for stroke risk stratification in atrial fibrillation--friend or foe? *Thromb Haemost*. 2010;104(1):45-48.
19. Keogh C, Wallace E, Dillon C, Dimitrov BD, Fahey T. Validation of the CHADS2 clinical prediction rule to predict ischaemic stroke. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2011;106(3):528-538.
20. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-272.

21. Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(2):223-242.
22. Camm a J, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33(21):2719-2747.
23. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138(5):1093-1100.
24. Gomez-Outes A, Suarez-Gea ML, Calvo-Rojas G, et al. Discovery of anticoagulant drugs: a historical perspective. *Curr Drug Discov Technol.* 2012;9(2):83-104.
25. Turpie a G. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2008;29(2):155-165.
26. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Annals of Internal Medicine Review Meta-analysis : Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. 2014.
27. Lip GYH. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(10):602-606.
28. Olesen JB, Lip GYH, Lindhardsen J, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a “real world” nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2011;106(4):739-749.
29. Ogilvie IM, Welner SA, Cowell W, Lip GYH. Ischaemic stroke and bleeding rates in “real-world” atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost.* 2011;106(1):34-44.
30. Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation

Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9586):493-503.

31. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Al E. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011.
32. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33(12):1500-1510.
33. Cavallini A, Fanucchi S, Persico A. Warfarin-associated intracerebral hemorrhage. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2008;29 Suppl 2:S266-S268.
34. Eikelboom JW, Weitz JJ. A replacement for warfarin: the search continues. *Circulation*. 2007;116(2):131-133.
35. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):160S - 198S.
36. Reynolds MW, Fahrbach K, Hauch O, et al. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2004;126(6):1938-1945.
37. White HD, Gruber M, Feyzi J, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med*. 2007;167(3):239-245.
38. Walker AM, Bennett D. Epidemiology and outcomes in patients with atrial fibrillation in the United States. *Heart Rhythm*. 2008;5(10):1365-1372.
39. Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GYH, et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2006;27(24):3018-3026.

40. Lopes RD, Shah BR, Olson DM, et al. Antithrombotic therapy use at discharge and 1 year in patients with atrial fibrillation and acute stroke: results from the AVAIL Registry. *Stroke*. 2011;42(12):3477-3483.
41. Chan PS, Maddox TM, Tang F, Spinler S, Spertus JA. Practice-level variation in warfarin use among outpatients with atrial fibrillation (from the NCDR PINNACLE program). *Am J Cardiol*. 2011;108(8):1136-1140.
42. Ahrens I, Lip GYH, Peter K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemost*. 2010;104(1):49-60.
43. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64(3):292-303.
44. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-1151.
45. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1875-1876.
46. Karthikeyan G, Eikelboom JW, Hirsh J. Dabigatran: ready for prime time? *Pol Arch Med Wewn*. 2010;120(4):137-142.
47. Patel M, Mahaffey KW, Al E. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011:2333-2335.
48. Jiménez D, Yusen RD, Ramacciotti E. Apixaban: An oral direct factor-Xa inhibitor. *Adv Ther*. 2012;29(3):187-201.
49. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ V, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-992.
50. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-2104.

51. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014.
52. Savelieva I, Camm a J. Practical considerations for using novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2014;37(1):32-47.
53. Aguiar C. Prevenção do tromboembolismo na fibrilhação auricular. *Rev Port Cardiol*. 2012;31:17-26.
54. Boehringer Ingelheim International GmbH. Pradaxa (dabigatran etexilate) summary of product characteristics. 2013. [http://www.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/pm/pradaxaglobal/com_EN/documents/SmPC Aug 2013.pdf](http://www.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/pm/pradaxaglobal/com_EN/documents/SmPC_Aug_2013.pdf).
55. Bayer HealthCare AG: Xarelto (rivaroxaban) prescriber guide. <http://www.xarelto.com/html/downloads/Xarelto-Prescriber-Guide.pdf>. Accessed December 28, 2014.
56. Janssen Pharmaceuticals Inc. Xarelto (rivaroxaban) prescribing information. 2013. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022406s004lbl.pdf. Accessed December 28, 2014.
57. Bristol-Myers Squibb Company, Pfizer Inc. Eliquis (apixaban summary of product characteristics. 2013. <http://www.eliquis.com/eliquis/afib>.
58. Bristol-Myers Squibb Company, Pfizer Inc. Eliquis (apixaban) prescribing information. 2012. [http://www.accessdata.fda.gov/ drugsatfda_docs/label/2012/202155s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202155s000lbl.pdf). Accessed December 28, 2014.
59. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolis. *Circulation*. 2014;130(2):138-146.

60. Bayer Pharma AG. Xarelto (rivaroxaban) summary of product characteristics. 2013. 2013:1-137. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf.
61. Lip GYH, Larsen TB, Skjøth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(8):738-746.
62. Baker WL, Phung OJ. Systematic review and adjusted indirect comparison meta-analysis of oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(5):711-719.
63. Schneeweiss S, Gagne JJ, Patrick AR, Choudhry NK, Avorn J. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(4):480-486.
64. Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T, Skjøth F, Lip GYH. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. *BMJ*. 2012;345:e7097.
65. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(16):1413-1425.
66. Freeman J V, Zhu RP, Owens DK, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2011;154(1):1-11.
67. Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost*. 2010;104(6):1263-1271.
68. Lindhoff-Last E, Samama MM, Ortel TL, Weitz JI, Spiro TE. Assays for measuring rivaroxaban: their suitability and limitations. *Ther Drug Monit*. 2010;32(6):673-679.

69. Tripodi A. Measuring the anticoagulant effect of direct factor Xa inhibitors. Is the anti-Xa assay preferable to the prothrombin time test? *Thromb Haemost.* 2011;105(4):735-736.
70. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2013;15(5):625-651.
71. Douxfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogne J-M. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost.* 2012;107(5):985-997.
72. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* 2010;103(6):1116-1127.
73. Huisman M V, Lip GY, Diener HC, Brueckmann M, van Ryn J, Clemens a. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost.* 2012;107(5):838-847.
74. Gnoth MJ, Buetehorn U, Muenster U, Schwarz T, Sandmann S. In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;338(1):372-380.
75. Mueck W, Kubitza D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(3):455-466.
76. Wang L, Zhang D, Raghavan N, et al. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. *Drug Metab Dispos.* 2010;38(3):448-458.
77. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2008;36(2):386-399..

78. LaHaye S a, Gibbens SL, Ball DG, Day a G, Olesen JB, Skanes a C. A clinical decision aid for the selection of antithrombotic therapy for the prevention of stroke due to atrial fibrillation. *Eur Hear J*. 2012;33(17):2163-2171.
79. Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naïve and -experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation*. 2010;122(22):2246-2253.
80. Garcia DA, Alexander JH, Lopes RD, et al. Apixaban versus warfarin in Patients with Atrial Fibrillation in relation to Prior Warfarin Use: Insights from the ARISTOTLE trial. *Circulation*. 2012;126(21 Supplement):A14771.
81. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane database Syst Rev*. 2008;(2):CD000011.
82. Olesen JB, Lip GYH, Kamper A-L, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367(7):625-635.
83. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2821-2830.
84. Kooiman J, van de Peppel WR, van der Meer FJM, Huisman M V. Incidence of chronic kidney disease in patients with atrial fibrillation and its relevance for prescribing new oral antithrombotic drugs. *J Thromb Haemost*. 2011;9(8):1652-1653.
85. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Validation of the R2CHADS2 index in the ROCKET AF. *Circulation*. 2013;127(2):224-232.
86. Camm AJ, Savelieva I. “R” for “renal” and for “risk”: refining risk stratification for stroke in atrial fibrillation. *Circulation*. 2013;127(2):169-171.
87. Fox K a a, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2387-2394.

88. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363-2372.
89. Peacock WF, Gearhart MM, Mills RM. Emergency management of bleeding associated with old and new oral anticoagulants. *Clin Cardiol*. 2012;35(12):730-737.
90. Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. *J Thromb Haemost*. 2011;9(9):1705-1712.
91. Warkentin TE, Margetts P, Connolly SJ, Lamy A, Ricci C, Eikelboom JW. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and hemodialysis to manage massive dabigatran-associated postcardiac surgery bleeding. *Blood*. 2012;119(9):2172-2174.
92. Wanek MR, Horn ET, Elapavaluru S, Baroody SC, Sokos G. Safe use of hemodialysis for dabigatran removal before cardiac surgery. *Ann Pharmacother*. 2012;46(9):e21.
93. Cotton BA, McCarthy JJ, Holcomb JB. Acutely injured patients on dabigatran. *N Engl J Med*. 2011;365(21):2039-2040.
94. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011;124(14):1573-1579.
95. Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Cracowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost*. 2012;108(2):217-224.
96. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med*. 2013;19(4):446-451.
97. Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2013;121(18):3554-3562.

98. Verheugt FW a, Granger CB. Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs. *Lancet*. 2015;6736(15):1-8.
99. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation*. 2012;126(3):343-348.
100. Lopes RD, Pieper KS, Horton JR, et al. Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Heart*. 2008;94(7):867-873.
101. Lip GYH, Windecker S, Huber K, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on . *Eur Heart J*. 2014;35(45):3155-3179.
102. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, Loop FD, Trohman RG. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(4):851-855.
103. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*. 2011;123(2):131-136.
104. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(19):1998-2006.
105. Zhou W, Schwarting S, Illanes S, et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke*. 2011;42(12):3594-3599.
106. Hart RG, Diener H-C, Yang S, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke*. 2012;43(6):1511-1517.

107. Skeik N, Rumery KK, Rodriguez GT. The new era of anticoagulation. *Ann Vasc Surg.* 2014;28(2):503-514.
108. Massicotte A. A practice tool for the new oral anticoagulants. *Can Pharm J CPJ.* 2014;147(1):25-32.

TABELAS

Tabela 1 – Score CHA₂DS₂-VASc

Legenda: AIT = acidente isquêmico transitório, AVC = acidente vascular cerebral; HTA = hipertensão arterial; ICC = insuficiência cardíaca congestiva.

^aEnfarte agudo do miocárdio prévio, doença arterial periférica.

Retirado e adaptado de Camm AJ et al¹

Fator de risco	Pontuação
ICC/ disfunção ventricular esquerda	1
HTA	1
Idade ≥ 75 anos	2
Diabetes <i>mellitus</i>	1
AVC/AIT/tromboembolismo	2
Doença vascular ^a	1
Idade 65-74 anos	1
Sexo feminino	1
Pontuação máxima	9

Tabela 2 - Score HAS-BLED

Legenda: AVC = acidente vascular cerebral; HTA = hipertensão arterial; RNI = rácio internacional normalizado. ^a Hipertensão arterial definida como pressão arterial sistólica >160 mmHg. Doença renal definida pela presença de diálise crónica, ou transplantação renal ou creatinina sérica ≥ 200 mmol/L. Doença hepática definida pela presença de doença hepática crónica (ex: cirrose) ou evidência bioquímica de doença hepática significativa. Hemorragia definida pela presença prévia de episódios hemorrágicos e/ou predisposição para hemorragia com diátese hemorrágica ou anemia. RNI instável, definido como RNI com pouco tempo dentro dos limites terapêuticos (60%). Fármacos definido como uso concomitante de antiplaquetários ou AINEs.

Retirado e adaptado de Camm AJ et al¹

Característica clínica	Pontuação
HTA	1
Doença renal ou hepática (1 ponto cada)	1 ou 2
AVC	1
Hemorragia	1
RNI instável	1
Idade (>65 anos)	1
Fármacos ou álcool (1 ponto cada)	1 ou 2
Pontuação máxima	9

Tabela 3 – Comparação entre os novos anticoagulantes orais

Legenda: CCP= Concentrado de complexo protrombínico; CCPa= Concentrado de complexo protrombínico ativado; TP= Tempo de protrombina; TCE: Tempo de coagulação da Ecarina; TT= Tempo de coagulação da Trombina; TTPa= Tempo de Tromboplastina parcial ativada; T 1/2 =tempo de semivida.

Retirado e adaptado de Skeik N et al¹⁰⁷

Fármaco	Dabigatrano	Rivaroxabano	Apixabano
Mecanismo de ação	Inibidor direto da Trombina	Inibidor do Fator Xa	Inibidor do Fator Xa
Biodisponibilidade	~6 %	>80%	>50%
Pico de ação	2 horas	2,5 a 4 horas	3 horas
Semi-vida	14-17 horas	5 a 13 horas	8-15 horas
Eliminação renal	~80%	~33%	~27%
Metabolismo pelo citocromo P450	Não	Minor (principalmente CYP3A4/5)	Minor (principalmente CYP3A4/5)
Interações	Glicoproteína-P	CYP3A4, Glicoproteína-P	CYP3A4, Glicoproteína-P
Efeitos laterais	Hemorragia, alterações gastrointestinais	Hemorragia, Agranulocitose, Trombocitopenia, Síndrome de Stevens Johnson	Hemorragia, Náuseas, Rash, Hipotensão arterial
Monitorização laboratorial	TTPa, TT, ECT, níveis de dabigatrano	TP em segundos, nível de anti-factor Xa	TP em segundos, nível de anti-factor Xa

Tabela 4 - Interações farmacológicas significativas

Legenda: AAS= ácido acetilsalicílico; AINEs: Anti-inflamatórios não esteroides;

*Uso concomitante contra-indicado ou não recomendado.

^aInibição da glicoproteína-P

^b Inibição do CYP 450 3A4

^c Indução da glicoproteína-P

^d Indução do CYP 450 3A4

Trombolíticos incluem alteplase, reteplase e tenecteplase

Retirado e adaptado de Anne Massicotte¹⁰⁸

Tipo de interação	Resultado	Dabigatrano	Rivaroxabano	Apixabano
Farmacocinética	Aumenta pelo menos 50% as concentrações plasmáticas de anticoagulante	Amiodarona ^a *Dronedarona ^a *Cetoconazole ^{a,b} Quinidina ^a *Ticagrelor ^a Verapamil ^a	Claritromicina ^{a,b} *Itraconazole ^{a,b} *Cetoconazole ^{a,b} *Posaconazole ^{a,b} *Ritonavir ^{a,b} *Voriconazole ^{a,b}	Itraconazole Cetoconazole Posaconazole Ritonavir Voriconazole
Farmacocinética	Diminui pelo menos 50% das concentrações plasmáticas de anticoagulante	*Carbamazepina ^d *Rifampina ^{c,d} *Erva de S. João ^{c,d}	*Carbamazepina ^d *Fenobarbital ^d *Fenitoina ^d *Rifampina ^{c,d} *Erva de S. João ^{c,d}	*Carbamazepina ^d *Fenobarbital ^d *Fenitoina ^d *Rifampina ^{c,d} *Erva de S. João ^{c,d}
Farmacodinâmica	Aumento do risco hemorrágico	AAS AINEs Antiplaquetários *Anticoagulantes *Trombolíticos	AAS AINEs Antiplaquetários *Anticoagulantes *Trombolíticos	AAS AINEs Antiplaquetários *Anticoagulantes *Trombolíticos

